



DEUTSCHES  
PATENTAMT

21 Aktenzeichen: P 34 21 468.2  
22 Anmeldetag: 8. 6. 84  
43 Offenlegungstag: 19. 12. 85

DE 3421468 A1

71 Anmelder:  
Dr. Rentschler Arzneimittel GmbH & Co, 7958  
Laupheim, DE

74 Vertreter:  
Schwabe, H., Dipl.-Ing.; Sandmair, K., Dipl.-Chem.  
Dr.jur. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

72 Erfinder:  
Speiser, Peter, Prof. Dr.(ETH), Zürich, CH

56 Recherchenergebnisse nach § 43 Abs. 1 PatG:  
NICHTS-ERMITTELT

54 Lipidnanopellets als Trägersystem für Arzneimittel zur peroralen Anwendung

Arzneimittelhaltiges Trägersystem zur peroralen Anwendung in Form einer ultrafeinen Suspension von Lipidnanopellets, bestehend aus Lipiden mit oberflächenaktiven Mitteln, deren Teilchendurchmesser 50-1000 Nanometer, vorzugsweise 80-800 Nanometer, beträgt, wobei das Verhältnis von Lipid zu grenzflächenaktivem Stoff in den Lipidnanopellets 1 : 0,01 bis 1 : 2,2, vorzugsweise 1 : 0,22 bis 1 : 1,2, insbesondere 1 : 1 bis 1 : 0,22 beträgt und die Lipidteilchen in der Suspension in einer Konzentration von 1-20 Gew.-% vorliegen. Die Lipidnanopellets lassen sich mit pharmakologisch aktiven Substanzen beladen, so daß eine verbesserte Bioverfügbarkeit möglich ist.

DE 3421468 A1

1

P a t e n t a n s p r ü c h e

1 1. Arzneimittelhaltiges Trägersystem zur peroralen Anwendung, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß das Trägersystem aus Lipidnanopellets mit einer Teilchengröße von 50-1 000 Nanometer, insbesondere 80-800 Nanometer, in Form  
5 einer wässrigen, kolloidalen Suspension besteht, wobei die Lipidteilchen in der Suspension in einer Konzentration von 1-20 Gew.-% vorliegen, die Lipidteilchen aus einem Gemisch von Lipiden mit grenzflächenaktiven Substanzen bestehen, deren Verhältnis in den Teilchen 1:0,01 bis 1:2,2, vorzugsweise  
10 1:0,22 bis 1:1,2, insbesondere 1:1 bis 1:0,22 beträgt und die Teilchen 5-70 Gew.-% Lipide, 0,01-70 Gew.-% grenzflächenaktive Stoffe und 0,05-25 Gew.-% Wirkstoff enthalten.

2. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß als Lipid oder Lipidgemisch gesättigte, geradkettige Fettsäuren  
15 mit 12-30 Kohlenstoffatomen wie Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Arachinsäure, Behensäure, Lignocerinsäure, Cerotinsäure, Melissinsäure, deren Mono-, Di- und Triester des Glycerins sowie anderer mehrwertiger  
20 Alkohole wie zum Beispiel Ethylenglykol, Propylenglykol, Manitol und Sorbitol verwendet werden.

3. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß als Lipid oder Lipidgemisch Fettalkohole mit 12-22 Kohlenstoffatomen wie Laurylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Arachidylalkohol, Behenylalkohol verwendet werden.  
25

4. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß als Li-

1 pid oder Lipidgemisch Wachsalkohole mit 24-30 Kohlenstoff-  
atomen wie Lignocerylalkohol, Cerylalkohol, Cerotylalkohol  
oder Myricylalkohol verwendet werden.

5. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1,  
5 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß das Li-  
pid als Gemisch aus den Lipiden gemäß Anspruch 2, 3 und 4  
vorliegt.

6. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1,  
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß als  
10 grenzflächenaktiver Stoff oder Stoffgemisch natürliche Gal-  
lensalze wie Natriumcholat, Natriumdehydrocholat, Natrium-  
deoxycholat, Natriumglykocholat, Natriumlaurocholat verwen-  
det werden.

7. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1,  
15 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß als  
grenzflächenaktive Substanzen tierische oder pflanzliche  
Phospholipide wie Lecithine und ihre hydrierten Formen sowie  
Polypeptide wie Gelatine mit ihren modifizierten Formen ver-  
wendet werden.

20 8. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1,  
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß als syn-  
thetische grenzflächenaktive Substanzen die Salze der Sulfo-  
bernsteinsäureester, Polyoxyethylensorbitanester, Sorbitan-  
ester und Sorbitanether, Polyoxyethylenfettalkohlether, Po-  
25 lyoxyethylenstearinsäureester, sowie Mischkondensate von  
Polyoxyethylen- mit Polyoxypropylenether, zum Beispiel  
Pluronic<sup>(R)</sup>, ethoxylierte gesättigte Glyceride, zum Bei-  
spiel Labrafile<sup>(R)</sup>, partielle Fettsäure-Glyceride und Poly-  
glycide, zum Beispiel Gelucire<sup>(R)</sup> verwendet werden.

30 9. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1,  
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß als

1 grenzflächenaktive Substanzen ein Gemisch aus den grenzflächenaktiven Substanzen der Ansprüche 6, 7 und 8 verwendet wird.

10. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1,  
5 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die Lipidteilchen in der wässrigen Suspension in einer Konzentration von 8-15 Gew.-%, insbesondere 10 Gew.-% vorliegen.

11. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1,  
10 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß der Wirkstoffanteil oberhalb des Schmelzpunktes des Gemisches aus Lipid und grenzflächenaktiver Substanz in gelöster oder geschmolzener Form vorliegt.

12. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1,  
15 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß der Wirkstoff in den Lipidnanopellets nach Erkalten auf Raumtemperatur bzw. unterhalb des Schmelzpunktes des Gemisches gelöst oder kristallin oder amorph oder als Gemisch aus solchen kristallographischen Zuständen vorliegt.

20 13. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß als Wirkstoff verwendet werden:

1. Insuline, wie  
natürliche, semisynthetische, synthetische Insuline  
25 Proinsulin
2. Antidiabetika, wie  
Glipizid  
Gliclazid  
Ciglitazon

- 1 3. Vitamine, wie  
Vitamin A  
Vitamin B
4. Anticoagulantien, wie  
5 Heparin  
Gabexat-Mesilat
5. Fibrinolytica, wie  
Urokinase  
Plasminogen Aktivator
- 10 6. Antithrombotika, wie  
Suloctidil  
Nafazatrom  
Picotamid  
Heparin-Oligasaccharide  
15 Antithrombin III
7. Lipidsenker, wie
- 
- 20 Beclobrat  
Bezafibrat  
Etofibrat  
Fenofibrat
8. Blutfraktionen, wie  
Albumine  
Antithrombin  
Faktor IX  
25 Faktor VIII  
Haptoglobulin
9. Herzglycoside, wie  
Digitoxin  
Digoxin  
30 Methyldigoxin  
Acetyldigoxin  
K-Strophantin

- 1 10. Vasodilatatoren, wie  
Molsidomin  
Hydralazin  
Dihydralazin  
5 Nicorandil
11. Calciumantagonisten, wie  
Diltiazem  
Flunarizin  
Gallopamil  
10 Verapamil  
Nifedipin  
Nicardipin  
Nimodipin  
Nitrendipin  
15 Lidoflazin  
Niludipin
12. ACE-Hemmer, wie  
Captopril  
Enalapril  
20 SA-446
13. Antihypertensiva, wie  
Minoxidil  
Dihydroergotoxin  
Dihydroergotoxin-Mesilat  
25 Endralazin
14.  $\alpha + \beta$  - Blocker, wie  
Labetalol  
Sulfinalol  
Bucindolol
- 30 15. Diuretika, wie  
Triamteren  
Hydrochlorothiazid  
Furosemid

- |     |  |
|-----|--|
| 1   | Piretanid<br>Metolazon                 |
| 16. | Peripherwirksame Vasodilatatoren, wie  |
|     | Buflomedil                             |
| 5   | Minoxidil                              |
|     | Cadralazin                             |
|     | Propentofyllin                         |
| 17. | Antihypotensiva, wie                   |
|     | Dihydroergotamin                       |
| 10  | Dihydroergotamin-Mesilat               |
|     | Gepefrin                               |
| 18. | Beta-Blocker, wie                      |
|     | Talinolol                              |
|     | Propranolol                            |
| 15  | Atenolol                               |
|     | Metroprolol                            |
|     | Nadolol                                |
|     | Pindolol                               |
|     | Oxprenolol                             |
| 20  | Labetalol                              |
| 19. | Systemische wirkende Antimikotica, wie |
|     | Ketoconazol                            |
|     | Griseofulvin                           |
| 20. | Contraceptiva, wie                     |
| 25  | Binovum                                |
|     | Desogestrel                            |
|     | Triquilar                              |
| 21. | Steroidhormone, wie                    |
|     | Testosteron                            |
| 30  | Testosteronundecanoat                  |
|     | Progesteron                            |
|     | Pregnenolon                            |

1	Corticosteron
	Cortisol
	Cortison
	Prednison
5	Prednisolon
	Methylprednisolon
	Dexamethason
	22. Prostaglandine, Prostacycline, wie
	Alprostadil
10	Carboprost
	Epoprostenol
	Sulproston
	23. Lactationshemmer, wie
	Bromocryptin
15	Metergolin
	24. Wachstumshormone, wie
	Somatotropin
	25. Somatostatin, wie
	Stilamin
20	Somatostatin und seine Derivate
	26. Cephalosporine, wie
	Cefamandol
	Cefmenoxim
	Cefoperazon
25	Ceftizoxim
	Cefalexin
	Cefalotin
	Cefazedon
	Cefmenoxim
30	Cefotaxim
	Cefoxitin
	Cefsulodin



- 1 27. Antibiotica, wie  
Fosfomycin  
Fosmidomycin  
Rifapentin
- 5 28. Antiviralia, wie  
Aciclovir  
Metisoprenol  
Tromantadin  
Vidarabin  
10 Vidarabin-Na-phosphat  
Immunglobuline
29. Interferone, Lymphokine, wie  
 $\alpha$ -Interferon  
 $\beta$ -Interferon  
15  $\gamma$ -Interferon
30. Vaccine, wie  
Corynebakterium parvum  
Hepatitis B Vaccin  
Lactobacillus Vaccin  
20 Pneumococcal Vaccin
31. Zytostatika, wie  
Chlormethin  
Cyclophosphamid  
Melphalan  
25 Chlorambucil  
Busulfan  
Thiotepa  
Methotrexat  
5-Fluoruracil  
30 Cytarabin  
6-Mercaptopurin  
6-Thioguanin  
Vincristin

- |     |                        |
|-----|------------------------|
| 1   | Vinblastin             |
|     | Vindesin               |
|     | Actinomycin D          |
|     | Mitomycin C            |
| 5   | Mitramycin             |
|     | Doxorubicin            |
|     | Bleomycin              |
|     | Cisplatin              |
|     | Procarbacin            |
| 10  | Estramustin            |
|     |                        |
| 32. | Radiodiagnostika, wie  |
|     | Aminofostin            |
|     | Misonidazol            |
|     |                        |
| 33. | Antirheumatika, wie    |
| 15  | Indometacin            |
|     | Diclofenac             |
|     | Ibuprofen              |
|     | Ibuproxam              |
|     | Ketoprofen             |
| 20  | Pirprofen              |
|     | Suprofen               |
|     |                        |
| 34. | Antimigränemittel, wie |
|     | Clonidin               |
|     | Flunarizin             |
| 25  | Metergolin             |
|     | Nadolol                |
|     | Dopaminantagonisten    |
|     |                        |
| 35. | Enkephaline, wie       |
|     | Metkephamid            |
| 30  | $\beta$ -Endorphin     |
|     | Enkephalin             |

- 1 36. Anitparkinsonmittel, wie  
Lisuridhydrogenmaleat  
Memantin  
Piribedil  
5 Mesulergin  
Desocryptin
37. Vasodilatatoren, zerebralwirkend wie  
Dihydroergotoxin  
Dihydroergotoxin-Mesilat  
10 Ciclonicat  
Vinburin  
Vinpocetin  
Vincamin
38. Bronchospasmolytika, wie  
15 Ipratropiumbromid  
Chromoglycinsäure  
Sobrerol
- 
39. Antiallergica, wie  
Ketotifenfumarat  
20 Procaterol  
Tiaramid  
Tranilast
40. Röntgenkontrastmittel, wie  
Iopanoesäureethylester
- 25 41. Hypnotika, Sedativa, wie  
Flurazepam  
Nitrazepam  
Lorazepam
42. Psychopharmaka, wie  
30 Oxazepam  
Diazepam  
Bromazepam

BERG · STAPF · SCHWABE · SANDMAIR

PATENTANWÄLTE

MAUERKIRCHERSTRASSE 45 8000 MÜNCHEN 80

- 11 -

3421468

Anwaltsakte 33 413 V

8. Juni 1984

Dr. Rentschler  
Arzneimittel GmbH & Co.

7958 Laupheim

---

Lipidnanopellets als Trägersystem für  
Arzneimittel zur peroralen Anwendung

---

ja

☎ (089) 98 82 72 - 74  
Telegramme (cable)

Telex: 5 24 560 BERG d  
Telekopierer: (089) 98 30 49

Bankkonten Bayer: Vereinsbank München 453 100 (BLZ 700 202 70),  
Hypo Bank München 4410 122 850 (BLZ 700 200 11) Swift Code: HYPO DE 33

- 1 Gegenstand der Erfindung sind Lipidnanopellets mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von 50 - 1'000 nm, vorzugsweise 80 - 800 nm, die als Trägersystem für Arzneimittel verwendet werden können und zur peroralen Verabreichung geeignet sind.
- 5 Arzneiformen für biologisch aktive Stoffe zur gezielten Anwendung an bestimmten Stellen im Organismus und zur Vermeidung einer schnellen Ausscheidung sind Formulierungen, bei denen ein Wirkstoff an bestimmte Trägersubstanzen gebunden oder darin eingeschlossen ist, so daß keine vorzeitige Freigabe erfolgt. Nach peroraler Verabreichung erfolgt die Freisetzung der Wirkstoffe dann in der Regel im Gastrointestinaltrakt, wobei die Arzneiform entweder in Partikel zerfällt und der Wirkstoff durch die Verdauungsflüssigkeit in Lösung gebracht wird, oder aber der Wirkstoff aus der intakten Darreichungsform durch Diffusion herausgelöst wird. Dieser Vorgang kann schnell oder zeitlich verlangsamt (retardiert) vonstattengehen. In allen Fällen passiert der Wirkstoff nach der anschließenden Resorption die Leber ("first pass Effekt"),  
15 wo er teilweise oder vollständig metabolisiert, d.h. chemisch  
20 umgewandelt wird und somit nur zum Teil als Wirksubstanz den Wirkort erreicht.

- Insbesondere zur retardierten Freigabe von Wirkstoffen wurden seit langem kleine Partikel entwickelt, in denen der Wirkstoff eingeschlossen ist. Die zur Herstellung derartiger Partikel  
25 notwendigen Hilfsstoffe sind jedoch häufig physiologisch nicht akzeptabel oder die Herstellverfahren sind aufwendig, oder die Stabilität der Partikel ist nur gering. Peroral verabreicht, wird der Wirkstoff entweder durch Diffusion im Verdauungstrakt aus dem Partikel herausgelöst, oder durch enzymatischen Abbau der Partikelhülle freigesetzt. Der resorbierte  
30 Wirkstoff unterliegt in beiden Fällen dann jedoch wiederum dem "first pass Effekt" in der Leber.

- 1 Zu derartigen kleinen Partikeln gehören Mikrokapseln, Nano-  
kapseln und Liposome.

Mikrokapseln aus Gelatine oder Cellulosderivaten sind allge-  
mein durch den Nachteil gekennzeichnet, daß zu ihrer Her-  
5 stellung ein aufwendiges Verfahren erforderlich ist und daß  
ihre Partikelgröße im Mikrometerbereich liegt.

Nanokapseln werden im allgemeinen auf der Basis von Poly-  
acrylamiden sowie Polycyanoacrylaten und anderen syntheti-  
schen Ausgangsstoffen hergestellt. Diese sind mit dem Nach-  
10 teil behaftet, daß sie eine gewisse Toxizität aufweisen und  
daher häufig nicht zur Anwendung am Menschen geeignet sind.

Liposome sind hochgeordnete Gebilde auf der Basis von  
Phospholipiden aus ein oder mehreren Lipiddoppelschichten,  
die eine Membran bilden, in die räumlich in die Zwischenräume  
15 passende Stoffe eingeschlossen werden. Ihre Größe hängt davon  
ab, ob es sich um multilaminare oder kleinere monolaminare  
Liposome handelt. Die Liposome haben den Nachteil, daß sie  
wenig stabil sind.

Volkheimer (Adv. in Pharmacol. Chemother. 14 (1977), S. 163 -  
20 187) hat anhand von Stärkekörnern nachgewiesen, daß kleine  
feste Partikel aus dem Darm unverändert im Blut und Urin wie-  
derzufinden sind. Der als "Persorption" bezeichnete Vorgang  
des Transportes von intakten Partikeln durch die Darmwand ist  
jedoch nur sehr unvollständig. Volkheimer nimmt an, daß nur  
25 1 von 50 000 persorbierbaren Partikeln tatsächlich persorbiert  
wird. Dies ist im Falle von Stärke auch nicht überraschend,  
da Stärkekörner Partikeldurchmesser von z.B. 2 - 10 µm für  
Reisstärke und 10 - 25 µm für Maisstärke aufweisen. Stärke  
weist zudem starke hydrophile Eigenschaften auf, während im  
30 Darm bevorzugt lipophile Substanzen absorbiert werden.

- 1 Es ist weiterhin bekannt, daß langkettige Fettsäuren mit Ket-  
tenlängen von mehr als 12 Kohlenstoffatomen nicht der Leber,  
sondern bevorzugt dem Lymphsystem zugeführt werden, und daß  
durch einen speziellen Persorptionsvorgang, die Endozytose,  
5 kleine Tröpfchen oder Feststoffpartikel die Darmwand passie-  
ren können, die dann in den Lymphstrom abgegeben werden.

- Aufgabe der Erfindung ist es, mit Arzneistoffen beladbare Par-  
tikel herzustellen, die klein genug sind, um persorbiert zu  
werden, die ausreichend lipophil und physiologisch verträglich  
10 sind, um den in ihnen enthaltenen Arzneistoff weitgehend un-  
verändert durch die Darmwand zu transportieren. Dadurch wird  
eine Verbesserung der Zurverfügungstellung am Wirkort (Re-  
sorptionsverbesserung) von solchen Wirkstoffen erreicht, die  
aus den bekannten peroral verabreichbaren Darreichungsformen  
15 schlecht resorbiert werden, da sie schlecht löslich sind, im  
Verdauungstrakt nicht oder nicht ausreichend resorbiert oder  
zu schnell bzw. in zu hohem Maße metabolisiert werden, oder  
bereits im Verdauungstrakt durch enzymatische oder chemische  
Einflüsse zerstört werden. Dabei sollen die Partikeln bei  
20 Raumtemperatur fest sein.

- In der US Patentschrift 4.331.654 bzw. europäischen Patentanmel-  
dung 0042249 werden zur intraarteriellen Injektion magnetisch  
lokalisierbare, biodegradierbare Lipidteilchen als Trägerma-  
terialien für Wirkstoffe mit einer Teilchengröße von unter  
25 5'000 nm, vorzugsweise 1'000 - 2'000 nm beschrieben, die ein  
oder mehrere oberflächenaktive Substanzen enthalten. Als Lipide  
dienen Fettsäuren mit Schmelzpunkten zwischen 30 und 100°C,  
insbesondere gesättigte Fettsäuren, höhermolekulare Alkohole,  
Mono-, Di- und Triglyceride einschließlich Glycerinester der  
30 Fettsäuren, Phospholipide, Sterole und Cerobroside. Die Lipid-  
teilchen schmelzen oberhalb 30°C. Als oberflächenaktive Sub-  
stanzen sind sowohl ionogene als nichtionogene genannt, wie  
Polyoxyethylensorbitanmonooleat, Salze langkettiger aliphati-  
scher Alkohole, quaternäre Ammoniumsalze und Lecithin. Als  
35 Wirkstoff wird das anorganische Magnetit, welches in der Li-

- 1 pidphase nicht löslich ist, verwendet, wobei die Teilchen da-  
durch erzeugt werden, daß oberhalb des Schmelzpunktes des  
Lipids in Wasser eine Dispersion erzeugt wird, aus der nach  
Abkühlen die festen Mikropartikeln durch Lyophilisierung iso-  
5 liert werden.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch ein Trägersystem ge-  
löst, das aus einer ultrafeinen kolloidalen Suspension von  
Lipiden und grenzflächenaktiven Stoffen in Wasser besteht,  
wobei der Teilchendurchmesser der kolloidalen Teilchen (Nano-  
10 pellets) 50 - 1'000 nm, insbesondere 80 - 800 nm beträgt.

Die in das Trägersystem eingebrachten Wirkstoffe sind während  
der Herstellung der Lipidnanopellets in den Lipiden grund-  
sätzlich gelöst, können jedoch auch kristallin oder amorph  
oder als Gemisch derartiger kristallographischer Zustände  
15 vorliegen, wenn nach Erkalten auf Raumtemperatur die Wirk-  
stoffe auskristallisieren oder ausgefällt werden.

Das Einbringen der Wirkstoffe erfolgt direkt in das geschmol-  
zene Lipid oder Lipidgemisch oder in ein Schmelzgemisch aus  
Lipid und grenzflächenaktivem Stoff oder kann durch Aufneh-  
20 men des grenzflächenaktiven Stoffes und Wirkstoffes in einem  
organischen flüchtigen Lösungsmittel wie chlorierten Kohlen-  
wasserstoffen, z.B. Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Me-  
thylenchlorid oder Alkoholen wie Ethanol und Einbringen die-  
ser Lösung in das geschmolzene Lipid erfolgen. Nach sorgfäl-  
25 tigem Einmischen bzw. Lösung unter Rühren oder Schütteln wird,  
sofern ein flüchtiges Lösungsmittel verwendet wird, dieses  
wieder abgedampft.

Verwendet werden Lipide wie Mono-, Di- und Triglyceride von  
gesättigten geradkettigen Fettsäuren mit 12-30 Kohlenstoff-  
30 atomen wie Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearin-  
säure, Arachinsäure, Behensäure, Lignocerinsäure, Cerotinsäu-  
re, Melissinsäure, sowie deren Ester, anderer mehrwertiger Al-



- 1 kohole wie z.B. Ethylenglykol, Propylenglykol, Manitol, Sorbitol, gesättigte Fettalkohole mit 12-22 Kohlenstoffatomen wie Laurylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Arachidylalkohol, Behenylalkohol, gesättigte Wachsalkohole  
5 mit 24-30 Kohlenstoffatomen wie Lignocerylalkohol, Cerylalkohol, Cerotylalkohol, Myricylalkohol.

Diese Lipide können entweder allein oder als Gemisch verwendet werden.

- Als physiologisch akzeptable grenzflächenaktive Substanzen  
10 werden die physiologischen Gallensalze wie Natriumcholat, Natriumdehydrocholat, Natriumdeoxycholat, Natriumglykocholat, Natriumtaurocholat bevorzugt.

- Tierische und pflanzliche Phospholipide wie Lecithine und ihre hydrierten Formen aber auch Polypeptide wie Gelatine mit  
15 ihren modifizierten Formen können ebenso verwendet werden.

- Als synthetische grenzflächenaktive Substanzen eignen sich die Salze der Sulfobernsteinsäureester, Polyoxyethylensorbitan-  
ester, Sorbitanester und Sorbitanether, Polyoxyethylenfettalkoholether, Polyoxyethylenstearinsäureester sowie entsprechen-  
20 de Mischkondensate von Polyoxyethylen- mit Polyoxypropylen-ether, z.B. Pluronic<sup>(R)</sup>, ethoxylierte gesättigte Glyceride, z.B. Labrafile<sup>(R)</sup>, partielle Fettsäure-Glyceride und Polyglycide, z.B. Gelucire<sup>(R)</sup>.

- Als Arzneiwirkstoff, mit denen das Trägersystem aus Lipid und  
25 grenzflächenaktivem Stoff beladbar ist, eignen sich insbesondere solche Wirkstoffe, die eine schlechte Bioverfügbarkeit aufweisen, d.h. schlecht löslich sind, im Verdauungstrakt nicht oder nicht ausreichend resorbiert oder zu schnell bzw. in zu hohem Maße metabolisiert werden, oder im Verdauungs-  
30 trakt durch enzymatische oder chemische Einflüsse zerstört werden.

1 Besonders geeignete Wirkstoffe sind:

1. Insuline, wie  
natürliche, semisynthetische, synthetische Insuline  
Proinsulin
- 5 2. Antidiabetika, wie  
Glipizid  
Gliclazid  
Ciglitazon
3. Vitamine, wie  
10 Vitamin A  
Vitamin B
4. Anticoagulantien, wie  
Heparin  
Gabexat-Mesilat
- 15 5. Fibrinolytica, wie  
Urokinase  
Plasminogen Aktivator
6. Antithrombotika, wie  
Suloctidil  
20 Nafazatrom  
Picotamid  
Heparin-Oligasaccharide  
Antithrombin III
7. Lipidsenker, wie  
25 Beclobrat  
Bezafibrat  
Etofibrat  
Fenofibrat

- 1 8. Blutfraktionen, wie  
Albumine  
Antithrombin  
Faktor IX  
5 Faktor VIII  
Haptoglobulin
9. Herzglycoside, wie  
Digitoxin  
Digoxin  
10 Methyldigoxin  
Acetyldigoxin  
K-Strophanthin
10. Vasodilatoren, wie  
Molsidomin  
15 Hydralazin  
Dihydralazin  
Nicorandil
- 
11. Calciumantagonisten, wie  
Diltiazem  
20 Flunarizin  
Gallopamil  
Verapamil  
Nifedipin  
Nicardipin  
25 Nimodipin  
Nitrendipin  
Lidoflazin  
Niludipin
12. ACE-Hemmer, wie  
30 Captopril  
Enalapril  
SA-446

- 1 13. Antihypertensiva, wie  
Minoxidil  
Dihydroergotoxin  
Dihydroergotoxin-Mesilat  
5 Endralazin
14.  $\alpha + \beta$  -Blocker, wie  
Labetalol  
Sulfinalol  
Bucindolol
- 10 15. Diuretika, wie  
Triamteren  
Hydrochlorothiazid  
Furosemid  
Piretanid  
15 Metolazon
16. Peripherwirksame Vasodilatoren, wie  
Buflomedil  
Minoxidil  
Cadralazin  
20 Propentofyllin
17. Antihypotensiva, wie  
Dihydroergotamin  
Dihydroergotamin-Mesilat  
Gepefrin
- 25 18. Beta-Blocker, wie  
Talinolol  
Propranolol  
Atenolol  
Metoprolol

- 1        Nadolol  
         Pindolol  
         Oxprenolol  
         Labetalol
- 5    19.    Systemisch wirkende Antimikotica, wie  
         Ketoconazol  
         Griseofulvin
20.    Contrazeptiva, wie  
         Binovum  
10        Desogestrel  
         Triquilar
21.    Steroidhormone, wie  
         Testosteron  
         Testosteronundecanoat  
15        Progesteron  
         Pregnenolon  
         Corticosteron
- 
- Cortisol  
         Cortison  
20        Prednison  
         Prednisolon  
         Methylprednisolon  
         Dexamethason
22.    Prostaglandine, Prostacycline, wie  
25        Alprostadil  
         Carboprost  
         Epoprostenol  
         Sulproston

- 1 23. Lactationshemmer, wie  
Bromocryptin  
Metergolin
24. Wachstumshormone, wie  
5 Somatotropin
25. Somatostatin, wie  
Stilamin  
Somatostatin und seine Derivate
26. Cephalosporine, wie  
10 Cefamandol  
Cefmenoxim  
Cefoperazon  
Ceftizoxim  
Cefalexin  
15 Cefalotin  
Cefazedon  
Cefmenoxim  
Cefotaxim  
Cefoxitin  
20 Cefsulodin
27. Antibiotica, wie  
Fosfomycin  
Fosmidomycin  
Rifapentin
- 25 28. Antiviralia, wie  
Aciclovir  
Metisoprenol  
Tromantadin  
Vidarabin  
30 Vidarabin-Na-phosphat  
Immunglobuline

- 1 29. Interferone, Lymphokine, wie  
     $\alpha$ -Interferon  
     $\beta$ -Interferon  
     $\gamma$ -Interferon
- 5 30. Vaccine, wie  
    Corynebakterium parvum  
    Hepatitis B Vaccin  
    Lactobacillus Vaccin  
    Pneumococcal Vaccin
- 10 31. Zytostatika, wie  
    Chlormethin  
    Cyclophosphamid  
    Melfalan  
    Chlorambucil  
15     Busulfan  
    Thiotepa  
    Methotrexat
- 
- 20     5-Fluoruracil  
    Cytarabin  
    6-Mercaptopurin  
    6-Thioguanin  
    Vincristin  
    Vinblastin  
    Vindesin
- 25     Actinomycin D  
    Mitomycin C  
    Mitramycin  
    Doxorubicin  
    Bleomycin
- 30     Cisplatin  
    Procarbacin  
    Estramustin

- 1 32. Radiodiagnostika, wie  
Aminofostin  
Misonidazol
33. Antirheumatika, wie
- 5 Indometacin  
Diclofenac  
Ibuprofen  
Ibuproxam  
Ketoprofen
- 10 Pirprofen  
Suprofen
34. Antimigränemittel, wie
- Clonidin  
Flunarizin
- 15 Metergolin  
Nadolol  
Dopaminantagonisten
35. Enkephaline, wie
- Metkephamid
- 20  $\beta$ -Endorphin  
Enkephalin
36. Antiparkinsonmittel, wie
- Lisuridhydrogenmaleat  
Memantin
- 25 Piribedil  
Mesulergin  
Desocryptin



- 1 37. Vasodilatatoren, zerebralwirkend wie  
Dihydroergotoxin  
Dihydroergotoxin-Mesilat  
Ciclonicat  
5 Vinburin  
Vinpocetin  
Vincamin
38. Bronchospasmolytika, wie  
10 Ipratropiumbromid  
Chromoglycinsäure  
Sobrerol
39. Antiallergica, wie  
Ketotifenfumarat  
Procaterol  
15 Tiaramid  
Tranilast
- 
40. Röntgenkontrastmittel, wie  
Iopanoesäureethylester
41. Hypnotika, Sedativa, wie  
20 Flurazepam  
Nitrazepam  
Lorazepam
42. Psychopharmaka, wie  
Oxazepam  
25 Diazepam  
Bromazepam

- 1 Die erfindungsgemäßen Lipidteilchen sind bei Raumtemperatur fest, und können folgende Zusammensetzung haben:

- |   |   |  |
|---|---|--|
| 5 | - | 70 Gew.-% Lipid oder Lipidgemisch              |
|   |   | 0,01 - 70 Gew.-% grenzflächenaktive Substanzen |
| 5 |   | 0,05 - 25 Gew.-% Wirkstoff                     |

sowie andere Zusätze, die gegebenenfalls die Herstellung der Lipidnanopellets günstig beeinflussen, wie z.B. Peptisatoren und Suspensionsmittler.

- 10 Das Verhältnis von Lipid zu grenzflächenaktivem Stoff in den Lipidteilchen beträgt 1:0,01 - 1:2,2, vorzugsweise 1:0,22 - 1:1,2. Mischungsverhältnisse von 1:1 - 1:0,22 (Lipid : grenzflächenaktiven Stoff) sind ganz besonders bevorzugt.

- Die Herstellung der Lipidnanopellets kann erfindungsgemäß dadurch erfolgen, daß das Lipid oder Lipidgemisch geschmol-
- 15 zen wird. Gleichzeitig wird die benötigte Menge destilliertes Wasser auf die gleiche Temperatur erwärmt. Die grenzflächenaktiven Stoffe werden je nach Art entweder zusammen mit dem Lipid geschmolzen, im Lipid oder im Wasser gelöst bzw. dispergiert. Die Wirkstoffe werden ebenfalls zusammen mit dem
- 20 Lipid geschmolzen oder in diesem gelöst oder in diesem dispergiert. Gegebenenfalls kann das Einbringen wie angegeben über ein Lösungsmittel und Abdampfen des Lösungsmittels erfolgen. Die warme, wässrige Phase wird dem geschmolzenen Lipid zugegeben und mit ihm durchmischt und dann mit einem
- 25 hochtourigen Rührer dispergiert und unter Rühren bis unterhalb des Schmelzpunktes des Lipids bzw. bis auf Zimmertemperatur abgekühlt. An die Behandlung mit dem hochtourigen Rührer schließt sich in der Regel eine Ultraschallbehandlung bei Frequenzen und Zeiträumen bis zum Erreichen der gewünschten
- 30 Partikelgröße von 50 bis 1'000 nm an. Die Suspension enthält die Lipidteilchen in einer Konzentration von 1-20 Gew.-%, vorzugsweise 8-15 Gew.-%. Ganz besonders bevorzugt ist eine Konzentration von etwa 10 Gew.-%.

- 1 Es liegt eine wässrige Suspension von Lipidnanopellets vor, deren Teilchengröße in einem Bereich zwischen 50 und 1'000 nm liegt. Diese Suspension ist lagerstabil und kann direkt für die Applikation verwendet werden. Zur peroralen Anwendung wird
- 5 die Suspension z.B. je nach Wirkstoffart, Wirkstoffgehalt und therapeutischer Dosis verabreicht wie sie bei flüssigen Arzneiformen üblich ist. Es ist jedoch auch möglich, die Lipidnanopellets aus der Suspension durch an sich bekannte Methoden abzutrennen oder anzureichern. Beispielsweise ent-
- 10 steht nach Ultrazentrifugieren und anschließender Lyophylierung ein Pulver, das eine weitere stabile Form darstellt. Das trockene Lyophylisat kann als solches in therapeutischen Dosen abgeteilt, z.B. in Form von Pulver, Tabletten, Kapseln, verabreicht werden.
- 15 Der Vorteil der erfindungsgemäßen Lipidnanopellets liegt in der physiologischen Zusammensetzung des Arzneistoffträgersystems und der einfachen Herstellungsart. Besonders von Vorteil ist, daß aufgrund der hohen Lipophilie der erfindungsgemäßen Lipidnanopellets und deren geringen Größe von 50 -
- 20 1'000 nm, vorzugsweise 80 - 800 nm, diese im Verdauungstrakt durch die Darmwand persorbiert werden und so der intakte Lipidträger mit Wirkstoff unter Umgehung der ersten Leberpassage "first pass Effekt" in das Körpergewebe eintreten kann. Durch diesen Fettabsorptionsmechanismus ist eine gute
- 25 Verteilung des Wirkstoffs im Gewebe gegeben. Die erfindungsgemäß hergestellten Lipidpartikel werden ins Fettgewebe eingelagert und ergeben somit einen Depoteffekt für den in ihnen enthaltenen Wirkstoff. Durch den enzymatischen Fettabbau wird über längere Zeit Wirkstoff freigesetzt werden, als
- 30 dies bislang bei herkömmlichen oral verabreichten Arzneiformen, insbesondere Retardformen, möglich war, da die Freisetzung aus üblichen Arzneiformen durch die mittlere Verweilzeit des Arzneimittels im Verdauungstrakt auf ca. 8 Stunden beschränkt ist.

- 1 Vorteilhaft ist gleichermaßen, daß durch den erzielten Depoteffekt aus den erfindungsgemäßen Lipidnanopellets die Einnahmehäufigkeit der Arzneiform auf höchstens 1mal pro Tag beschränkt wird, im Gegensatz zu konventionellen Arzneiformen, auch Retardformen, die täglich mehrmals verabreicht werden. Damit ist eine verbesserte Therapiesicherheit gewährleistet.

- Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Lipidnanopellets ist, daß die Wirkstoffe durch die verwendeten festen Lipide besser geschützt sind. Insbesondere dann, wenn sie als Suspension verabreicht werden, gegenüber bekannten öligen Emulsionen.

Nachfolgende Beispiele sollen die Erfindung erläutern:

Beispiel 1 (ohne Wirkstoff)

- 15 3 g Tristearin werden in einem Solubilisierglas (Durchmesser 3,5 cm, Länge 20 cm) im Wasserbad bei 85°C geschmolzen. 0,3 g Gelatine werden in 54,9 g destilliertem Wasser während 15 Minuten bei Zimmertemperatur quellen gelassen und dann unter vorsichtigem Erwärmen und Rühren im Wasserbad gelöst. Diese Lösung wird weitere 15 Minuten bei 85°C konstant gehalten.
- 20 1,8 g Eilecithin werden im geschmolzenen Tristearin dispergiert. Die auf 85°C temperierte Gelatinelösung wird zur geschmolzenen Fettphase gegeben und das ganze während 10 Sekunden geschüttelt und während 1,5 Minuten bei 20.000 UpM mit
- 25 einem handelsüblichen Rührwerk dispergiert. Die Abkühlung erfolgt anschließend unter leichtem Rühren bis auf Zimmertemperatur.

- Es wird eine ultrafeine Suspension der Lipidteilchen erhalten, deren Partikelgröße ca. 1'000 Nanometer beträgt, wobei
- 30 die Konzentration der Suspension 8,5 Gew.-% beträgt. Das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz beträgt 1:0,7.

1 Beispiel 2 (ohne Wirkstoff)

3 g Tristearin werden in einem Solubilisierglas im Wasserbad bei 85°C geschmolzen. In dieser Schmelze werden 1,2 g Tween 80 sowie 2,4 g Span 80 gegeben. 53,4 g destilliertes Wasser von 85°C werden zur Fettphase gegeben und dann wie in Beispiel 1 dispergiert, abgekühlt, so daß eine stabile Suspension entsteht, deren Lipidteilchen eine Größe von ca. 100-350 Nanometer aufweisen.

Die Konzentration der Suspension beträgt 12,4 Gew.-%. Das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz beträgt 1:1,2.

Beispiel 3 (ohne Wirkstoff)

3 g Tristearin werden in einem Solubilisierglas im Wasserbad bei 85°C geschmolzen. 0,06 g Natriumcholat werden in 56,34 g destilliertem Wasser gelöst und bei 85°C temperiert. 0,6 g Phospholipon 100-H (hydriertes Soja-Lecithin) werden in 4 ml Chloroform gelöst und zum geschmolzenen Tristearin gegeben und zweimal mit je 2 ml Chloroform nachgespült. Das Chloroform wird während 15 Minuten bei 85°C unter Schütteln entfernt. Dann wird, wie in Beispiel 1, dispergiert und abgekühlt. Die Partikelgröße der Lipidteilchen in der entstandenen Suspension beträgt ca. 1'000 Nanometer.

Die Konzentration der Suspension beträgt 6,1 Gew.-%, wobei das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,22 beträgt.

Beispiel 4 (ohne Wirkstoff)

2 g Tristearin werden in einem 300 ml fassenden Erlenmeyer-Kolben bei 85°C geschmolzen. 0,04 g Natriumcholat werden in 200 ml destilliertem Wasser in einem 300 ml fassenden Erlen-

- 1 meyer-Kolben gelöst und auf 85°C erwärmt. 0,4 g Phospholipon  
100-H werden in 4 ml Chloroform gelöst und zum geschmolzenen  
Tristearin gegeben. Es wird zweimal mit je 2 ml Chloroform  
nachgespült. Das Chloroform wird während 15 Minuten bei 85°C  
5 entfernt. Die heiße Wasserphase wird zur Fettphase gegeben  
und während 10 Sekunden von Hand geschüttelt, danach erfolgt  
Dispergierung während 1,5 Minuten mit einem hochtourigen Rühr-  
rer bei 20.000 UpM und anschließend 20 Minuten Ultraschallbe-  
handlung bei ca. 20 kHz mit einem Gerät der Type Ultrasonic.  
10 Unter leichtem Rühren mit einem Magnetrührer erfolgt danach  
die Abkühlung auf Zimmertemperatur. Die Teilchengröße der  
Suspension beträgt ca. 100 Nanometer im Durchschnitt, gemes-  
sen entlang der längsten sichtbaren Ausdehnung der Partikel.  
Die Konzentration der Suspension beträgt 1,2 Gew.-%, wobei  
15 das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,22  
ist.

#### Beispiel 5 (ohne Wirkstoff)

- 6 g Tristearin werden, wie in Beispiel 4 angegeben, bei 85°C  
geschmolzen. 4 g Magermilch werden in 200 ml destilliertem  
20 Wasser in einem 300 ml-Erlenmeyer-Kolben dispergiert und auf  
85°C temperiert. 2 g Phospholipon 100-H werden in 5 ml Chlo-  
roform gelöst, zum geschmolzenen Tristearin gegeben und zwei-  
mal mit je 2 ml Chloroform nachgespült. Die Suspension wird  
durch die in Beispiel 4 angegebene Arbeitsweise hergestellt.  
25 Die Partikelgröße beträgt ca. 100-400 Nanometer.

Die Konzentration der Suspension beträgt ca. 4 Gew.-%, wobei  
das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz ca. 1:0,3  
ist.

#### Beispiel 6 (ohne Wirkstoff)

- 30 10 g Propylenglykoldistearat werden, wie in Beispiel 4 ange-  
geben, bei 85°C geschmolzen. 0,2 g Natriumcholat werden wie

- 1 in Beispiel 4 in destilliertem Wasser gelöst und auf 85°C temperiert. 2 g Phospholipon 100-H werden in 5 ml Chloroform gelöst, zum geschmolzenen Propylenglykoldistearat gegeben und dann, wie in Beispiel 4 angegeben, die Suspension hergestellt. Die Partikelgröße beträgt ca. 100 Nanometer. Die Konzentration der Suspension beträgt ca. 5,8 Gew.-%, wobei das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,22 ist.

#### Beispiel 7 (wirkstoffhaltig)

- 10 Zusammen mit 2 g Tristearin werden 0,6 g Testosteronundecanoat im Wasserbad bei 85°C geschmolzen. Anschließend wird in gleicher Weise wie in Beispiel 4 zur Herstellung der Suspension weitergearbeitet. Die Partikelgröße der wirkstoffhaltigen Lipidteilchen beträgt ca. 50-60 Nanometer.
- 15 Die Konzentration der Suspension beträgt ca. 1,5 Gew.-%, wobei das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,22 ist. Der Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 19,7 Gew.-%.

#### Beispiel 8 (wirkstoffhaltig)

- 20 2 g Octadecanol (Stearylalkohol) und 0,6 g Testosteronundecanoat werden wie in Beispiel 4 bei 85°C geschmolzen und dann, wie in Beispiel 4 angegeben, die Suspension der Lipidteilchen hergestellt. Die Partikelgröße beträgt 100 Nanometer im Durchschnitt.
- 25 Die Konzentration der Suspension beträgt ca. 1,5 Gew.-%, wobei das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,22 ist.

Der Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 19,7 Gew.-%.

1 Beispiel 9 (wirkstoffhaltig)

- 2,0 g Polyethylenglykolsorbitanmonooleat (Tween 80) werden in einem Becherglas vorgelegt, 0,2 g Beclobrat zugegeben und unter Rühren und Erwärmen auf ca. 70°C gelöst. 20 g Stearyl-  
5 alkohol werden in einem separaten Becherglas geschmolzen. Beide Schmelzen werden unter Rühren zusammengegeben. Es entsteht eine klare Lösung. In einem 500 ml Erlenmeyer-Kolben werden 178 g Wasser vorgelegt und auf 70°C erwärmt. Die Lipidphase wird in das Wasser eingerührt, danach erfolgt Dis-  
10 pergierung während 5 Minuten durch Ultraschallbehandlung bei 35 kHz. Unter leichtem Rühren erfolgt Abkühlung auf Zimmertemperatur. Die entstandene Suspension wird mit weiteren 100 g Wasser verdünnt. Die entstandene Partikelgröße der Lipidteilchen beträgt ca. 800 Nanometer.
- 15 Die Konzentration der Suspension beträgt 7,4 Gew.-%. Das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz beträgt 1:0,1. Der Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 0,9 Gew.-%.

Beispiel 10 (wirkstoffhaltig)

- 20 2,0 g Polyethylenglykolsorbitanmonooleat (Tween 80) werden auf 70°C erwärmt. Darin werden 0,2 g Molsidomin eingerührt. In einem separaten Gefäß werden 20 g Stearylalkohol auf 70°C erwärmt und geschmolzen. Das Lipid wird in die wirkstoffhaltige Lösung eingerührt. Es entsteht eine klare Lösung. In  
25 einem 500 ml Erlenmeyer-Kolben werden 178 g Wasser vorgelegt und auf 70°C erwärmt. Die wirkstoffhaltige Lipidphase wird in das Wasser eingerührt und anschließend während 20 Minuten mit Ultraschall bei ca. 35 kHz behandelt. Anschließend erfolgt Abkühlung auf Zimmertemperatur. Die Teilchengröße der  
30 entstandenen Suspension beträgt ca. 500 Nanometer. Die Konzentration der Suspension beträgt 11,1 Gew.-%, wobei das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,1 ist.

Der Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 0,9 Gew.-%.



1 Beispiel 11 (wirkstoffhaltig)

2,0 g Polyethylenglykolsorbitanmonostearat (Tween 60) wird  
in einem Becherglas auf 70°C erwärmt. 0,2 g Nifedipin werden  
unter Rühren darin gelöst. 20,0 g Stearylalkohol werden in  
5 einem separaten Becherglas auf 70°C erwärmt. Das Lipid wird  
unter Rühren zu der wirkstoffhaltigen Mischung gegeben. Es  
entsteht eine klare Lösung. In einem 500 ml Erlenmeyer-Kolben  
werden 178 g Wasser vorgelegt und auf 70°C erwärmt. Die Li-  
pidphase wird in das Wasser eingerührt und anschließend durch  
10 Ultraschall über 5 Minuten bei 35 kHz dispergiert. Unter  
leichtem Rühren erfolgt danach Abkühlung auf Zimmertempera-  
tur. Die Teilchengröße der Lipidnanopellets beträgt ca. 800  
Nanometer.

Die Konzentration der Suspension beträgt 11,1 Gew.-%. Das  
15 Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz ist 1:0,1.

Der Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 0,9 Gew.-%.

Beispiel 12 (wirkstoffhaltig)

2,25 g Polyethylenglykolsorbitanmonooleat (Tween 80) werden  
auf 70°C erwärmt. Darin werden 0,15 g Vincamin dispergiert.  
20 22,5 Stearylalkohol werden gleichfalls auf 70°C vorgewärmt  
und der wirkstoffhaltigen Dispersion zugegeben. Es entsteht  
eine klare Lösung. In einem 500 ml Erlenmeyer-Kolben werden  
178 g Wasser vorgelegt und auf 70°C erwärmt. Unter Rühren  
wird darin die wirkstoffhaltige Lipidphase eingetragen und  
25 durch Ultraschall während 15 Minuten bei 35 kHz dispergiert.  
Unter leichtem Rühren erfolgt Abkühlung auf Zimmertemperatur.  
Anschließend wird die Suspension mit 100 g Eiswasser ver-  
setzt. Die Teilchengröße der Suspension beträgt ca. 400 Na-  
nometer.

30 Die Konzentration der Suspension beträgt 8,2 Gew.-%. Der  
Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 0,6 Gew.-%.

1 Beispiel 13 (wirkstoffhaltig)

2,0 g Polyethylenglykolsorbitanmonostearat (Tween 60) werden auf 70°C erwärmt. Darin werden 0,4 g Flurazepam dispergiert. Zu dieser Dispersion werden 20 g Stearylalkohol, die separat  
5 auf 70°C vorgewärmt wurden, gegeben. Es entsteht eine klare Lösung. In einem 500 ml Erlenmeyer-Kolben werden 178 g Wasser vorgelegt und auf 70°C erwärmt. Die wirkstoffhaltige Lipidphase wird unter Rühren in das Wasser gegeben. Anschließend erfolgt Dispergierung während 7 Minuten mit Ultraschall bei  
10 ca. 35 kHz. Unter leichtem Rühren mit einem Magnetprüher erfolgt hernach Abkühlung auf Zimmertemperatur. Die Teilchengröße der entstandenen Lipidnanopellets beträgt ca. 900 Nanometer.

Die Konzentration der Suspension ist 11,2 Gew.-%, wobei das  
15 Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,1 beträgt.

Der Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 1,8 Gew.-%.

Beispiel 14 (wirkstoffhaltig)

20,0 g Stearylalkohol werden auf 70°C erwärmt. In die Schmelze werden 2,0 g Sojabohnenlecithin und 0,6 g Indometacin einge-  
20 gerührt. Es entsteht eine klare Mischung. In einem 500 ml Erlenmeyer-Kolben werden 278 g Wasser auf 70°C erwärmt. Die Lipidmischung wird in das Wasser eingerührt und anschließend mit Ultraschall während 10 Minuten bei 35 kHz dispergiert. Unter leichtem Rühren erfolgt Abkühlung auf Zimmertemperatur.  
25 Die Größe der entstandenen wirkstoffhaltigen Lipidteilchen beträgt ca. 200 Nanometer.

Die Konzentration der Suspension beträgt 7,5 Gew.-%, wobei das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,1 ist.

Der Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 2,65  
30 Gew.-%.

1 Beispiel 15 (wirkstoffhaltig)

20,0 g Stearylalkohol werden bei 70°C geschmolzen. Darin  
wird eine Mischung aus 2,0 g Polyethylenglykolsorbitanmono-  
oleat (Tween 80) und 0,2 g Bromazepam gelöst. Es entsteht  
5 eine klare Lösung. In einem 500 ml Erlenmeyer-Kolben werden  
178 g Wasser vorgelegt und ebenfalls auf 70°C erwärmt. Dar-  
in wird die Lipidphase eingerührt und anschließend durch  
Ultraschall während 10 Minuten bei 35 kHz dispergiert. Un-  
ter fortwährendem Rühren erfolgt Abkühlung auf Zimmertempe-  
10 ratur. Anschließend werden 100 g Eiswasser zu der entstan-  
denen Suspension gegeben. Die Teilchengröße der entstandenen  
Lipidnanopellets beträgt ca. 800 Nanometer.

Die Konzentration der Suspension beträgt 7,4 Gew.-%, wobei  
15 das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,1 ist.

Der Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 0,9  
Gew.-%.

---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**